



TITLE:

Nardilysin is involved in
autoimmune arthritis via the
regulation of TNF- α secretion(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Fujii, Takayuki

CITATION:

Fujii, Takayuki. Nardilysin is involved in autoimmune arthritis via the regulation of TNF- α secretion. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-09-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20667>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	藤井 貴之
論文題目	Nardilysin is involved in autoimmune arthritis via the regulation of TNF- α secretion （ナルディライジンは TNF- α の分泌を制御し、自己免疫性関節炎の病態形成に関与する）		
（論文内容の要旨）			
<p>TNF-α は自己免疫性関節炎の病態において重要な役割を有する。TNF-α は膜型タンパク質前駆体として生成されるが、膜近傍におけるタンパク分解で、細胞外ドメインが切断され分泌型 TNF-α となる。この翻訳後修飾を細胞外ドメインシェディングという。ナルディライジン(NRDC)は切断（タンパク分解）酵素の活性化を介して、TNF-α を含む様々な膜タンパク質の細胞外ドメインシェディングを増強する。これまで NRDC の自己免疫性関節炎における役割は明らかでなかった。本研究では、NRDC 欠損マウス、及びマクロファージ特異的 NRDC 欠損（M-CKO）マウスに自己免疫性関節炎を惹起し、自己免疫性関節炎の病態における NRDC の役割を検証するとともに、変形性関節症および関節リウマチ患者の関節液の NRDC 濃度を測定することにより、関節リウマチの病態との関連についても検討した。</p> <p>NRDC 欠損マウスに対して、Collagen-antibody induced arthritis (CAIA)を発症させたところ、野生型マウスと比較して有意に関節炎が減弱した。関節炎病変部においてマクロファージが TNF-α の主要な産生細胞であることから、M-CKO マウスを作製し CAIA を発症させたところ、M-CKO マウスにおいても有意に関節炎が減弱した。さらに M-CKO マウスは K/BxN 血清トランスファー関節炎モデルにおいても関節炎の減弱傾向が観察された。骨髄マクロファージおよび腹腔マクロファージを用いて、TNF-α の産生を調べたところ、NRDC 欠損マクロファージにおいては分泌型 TNF-α が減少し、膜型 TNF-α が増加していた。ヒト単球細胞株である THP-1 細胞で NRDC をノックダウンさせたところ、分泌型 TNF-α が減少した。人工関節手術を受けた変形性関節症患者および関節リウマチ患者から、同意を得たうえで関節液中の NRDC 濃度を測定したところ、関節リウマチ患者において NRDC 濃度が有意に増加していた。関節液 NRDC 濃度は関節中 TNF-α 濃度と正相関を有し、また血中 CRP 値とも正相関していた。CAIA を誘導したマウスに NRDC に対する siRNA を関節内投与することにより、関節炎が減弱した。</p> <p>NRDC は TNF-α の細胞外ドメインシェディングの増強を介して自己免疫性関節炎の発症・進展に関与しており、新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。また関節リウマチ関節液において増加していることより、関節リウマチの新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。</p>			

（論文審査の結果の要旨）
<p>ナルディライジン(NRDC)は炎症性サイトカインである TNF-α の細胞外ドメインシェディングを増強することが報告されているが、TNF-α が重要な役割を有する疾患の一つである関節リウマチ（RA）との関連については報告がなかった。本研究では NRDC 欠損マウス及びマクロファージ特異的 NRDC 欠損マウスに対して自己抗体誘導性関節炎(AAIA)を惹起させ、AAIA における NRDC の役割について評価し、TNF-α の細胞外ドメインシェディングについて検討した。また RA 患者と OA 患者の関節液における NRDC 濃度を測定した。さらに siRNA を用いて NRDC を制御することにより AAIA が抑制可能かどうか評価した。結果、AAIA は NRDC 欠損マウス及びマクロファージ特異的 NRDC 欠損マウスにおいて減弱し、NRDC は TNF-α の細胞外ドメインシェディング増強を介し AAIA に重要な役割を有していた。RA 関節液中では OA 関節液と比較して NRDC が有意に増加しており、その濃度は TNF-α 濃度と正相関傾向を有していることから、NRDC が RA の病態形成に関与している可能性が示された。NRDC に対する siRNA の関節内投与が AAIA の発症および増悪を抑制したことから、NRDC が RA の治療標的になり得る可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は RA の病態解明に貢献し、RA の新たなバイオマーカーや新規治療薬の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 9 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降